

# EGFR 20外显子插入突变非小细胞肺癌靶向治疗的研究进展

苗贤媛<sup>1\*</sup>, 彭忠忠<sup>1</sup>, 王凯峰<sup>1,2</sup>, 张西凯<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>宁波市杭州湾医院肿瘤内科, 浙江 宁波

<sup>2</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤内科, 上海

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月10日

## 摘要

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最常见的致癌驱动基因之一, 其中大约1.8%~3%的NSCLC患者存在EGFR 20外显子插入突变(EGFR exon 20 insertion, EGFR ex20ins), EGFR ex20ins突变异质性强, 不同插入位点亚型临床获益不同, 对EGFR经典突变靶向药物敏感性差, 但随着针对EGFR ex20ins突变的靶向药物相继问世, 这些非经典位点突变的患者生存期得到了明显改善。本文将对EGFR ex20ins的分子机制及相关药物的最新研究成果进行全面总结。

## 关键词

非小细胞肺癌, EGFR 20外显子插入突变, 靶向治疗

# Advances in Targeted Therapy for EGFR Exon 20 Insertion-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer

Xianyuan Miao<sup>1\*</sup>, Zhongzhong Peng<sup>1</sup>, Kaifeng Wang<sup>1,2</sup>, Xikai Zhang<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Ningbo Hangzhou Bay Hospital, Ningbo Zhejiang

<sup>2</sup>Department of Oncology, Renji Hospital of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 10, 2026

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 苗贤媛, 彭忠忠, 王凯峰, 张西凯. EGFR 20 外显子插入突变非小细胞肺癌靶向治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2421-2429. DOI: 10.12677/acm.2026.1641492

## Abstract

The epidermal growth factor receptor (EGFR) is one of the most common oncogenic driver genes in non-small cell lung cancer (NSCLC), with approximately 1.8% to 3% of NSCLC patients harboring EGFR exon 20 insertion mutations (EGFR ex20ins). EGFR ex20ins exhibits high heterogeneity, and clinical benefits vary across different insertion subtypes. These mutations are generally insensitive to targeted agents used for classical EGFR mutations. However, with the successive development of targeted therapies specifically designed for EGFR ex20ins, the survival of patients harboring these non-classical mutations has improved significantly. This review provides a comprehensive review of the molecular mechanisms underlying EGFR ex20ins and the latest research advances in related therapeutic agents.

## Keywords

Non-Small-Cell Lung Cancer, EGFR Exon 20 Insertion Mutations, Targeted Therapies

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌是全球发生率和死亡率最高的恶性肿瘤之一，其主要病理类型为非小细胞肺癌，其中，大约 40% 的 NSCLC 患者存在 EGFR 突变[1]。在 EGFR 突变中，除了最为常见的 EGFR 外显子 19 缺失突变和 EGFR 21L858R 点突变这两种经典突变类型外，EGFR ex20ins 作为一种特殊且相对少见的类型[2]，正逐渐受到广泛关注。EGFR ex20ins 是 EGFR 通路第三常见的突变类型，约占全部 EGFR 突变型 NSCLC 的 4%~12%，在腺癌、女性、不吸烟和亚洲患者中更常见[3] [4]。与经典突变不同，EGFR exon 20ins 患者对多数传统 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)及免疫治疗敏感性差[5]，过去，含铂双药化疗是这部分患者的标准治疗选择[6]，但化疗的有效率较低，且伴随较为严重的毒副作用，患者耐受性差，生存期往往难以令人满意，很多患者后期甚至出现无药可用的境地。近年来，随着对 EGFR ex20ins 机制研究的深入，多个创新药物在这一领域取得了显著进展，其中埃万妥单抗已被中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准，与卡铂和培美曲塞联合用于治疗携带 EGFR ex20ins 的 NSCLC 患者[7]。此外，舒沃替尼、呋美替尼和 Ziplalertinib (CLN-081)等药物也展现出了良好的抗肿瘤活性和安全性，为患者提供了新的治疗选择和希望。

## 2. EGFR ex20ins 突变的发病机制及检测方法

EGFR exon 20ins 是一种特殊类型的 EGFR 基因突变，属于 NSCLC 中较为罕见的突变亚型[8]。具体而言，该突变发生在 EGFR 基因的第 20 号外显子区域，表现为一段 DNA 序列的插入，从而导致蛋白质结构的异常改变，根据插入突变的不同位置，EGFR ex20ins 突变可分为  $\alpha$ C-螺旋插入、近环插入(A767-P772 为近环区域)和远环插入(H773-C775 为远环区域)三大类，其中 90%以上突变为近环插入和远环插入，C-螺旋插入仅占 3%~6% [9]-[11]。插入突变导致 C-螺旋和 P-loop 的长度增加，改变了激酶结构域的构象，使 C-螺旋从非活性状态的“外旋”转变为活性状态的“内旋”，即使在没有配体结合的情况下，也能促进 EGFR 单体的二聚化和组成性激活[12] [13]；同时，EGFR ex20ins 突变体通过磷酸化下游信号分子，

持续激活 EGFR 下游的信号通路,包括 RAS/RAF/MEK/ERK 和 PI3K/AKT/mTOR 等关键通路,从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移[14]。

EGFR ex20ins 突变包含多种变异体,具有显著的异质性,包括了 EGFR 763\_FQEA 突变、770\_NPG 突变、769\_ASV 突变等 100 多种具体插入突变类型,这些突变亚型在结构上存在差异,对药物的敏感性也不尽相同[15],因此,全面且精准的基因检测显得尤为重要。基于组织样本的下一代测序(next generation sequencing, NGS)是目前推荐用于肺癌基因检测的首选方法,相较实时聚合酶链式反应(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)法及 Sanger 测序法,NGS 技术可以一次性、特定时间产生覆盖基因组特定区域的高通量数据,精准的基因检测有助于明确突变类型,为后续的个体化治疗提供科学依据[16]。

### 3. EGFR ex20ins 突变 NSCLC 的靶向药物

#### 3.1. 传统 EGFR-TKIs

伏美替尼作为第三代 EGFR-TKI,对于部分 EGFR ex20ins 突变患者表现出了一定的客观缓解率,且安全性相对较好,常见的不良反应多为轻度至中度,患者耐受性尚可,为 EGFR ex20ins NSCLC 患者提供了新的治疗选择[17]。前瞻性 Ib 期 FAVOUR 研究[18]结果显示,240 mg 高剂量伏美替尼用于初治 EGFR ex20ins 晚期 NSCLC 的客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)为 78.6%,疾病控制率(disease control rate, DCR)达 100%,中位缓解持续时间(Median Duration of Response, DOR)达 15.2 个月,这一研究结果为后续伏美替尼在 EGFR ex20ins 突变晚期 NSCLC 中的研究奠定了关键性的基础。2025 EMSO 上公布的 II 期 FURMO-003 研究[19]最新数据显示,240 mg 高剂量伏美替尼用于既往接受过含铂化疗的 EGFR ex20ins 突变局部晚期或转移性 NSCLC 患者中,ORR 达 51.4%,DCR 达 90.0%,中位生存期(Median PFS, mPFS)达 8.3 个月,中位总生存期(Overall Survival, OS)达 21.2 个月,这意味着近一半的患者肿瘤明显缩小,并且在近环、远环和螺旋状 ex20ins 突变中均观察到缓解,最常见的治疗相关不良事件(Treatment-Related Adverse Events, TRAEs)主要为胃肠道反应。2026 年 2 月 6 日,伏美替尼已获批用于经含铂化疗后进展或无法耐受的 EGFR ex20ins 突变局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。目前,伏美替尼一线治疗局部晚期或转移性 EGFR ex20ins 突变 NSCLC 的 III 期临床研究(FURMO-004) [20]正在进行中,其可能对伏美替尼在该人群中的治疗效果会带来更直观的结果。

与伏美替尼结果不同的是,三代 TKI 奥希替尼对 EGFR ex20ins 突变 NSCLC 患者疗效有限。POSITION20 研究[21]探索了双倍剂量(160 mg)奥希替尼在一线 EGFR ex20ins 晚期 NSCLC 中的疗效,结果显示 25 例受试者的 ORR 为 28%,mPFS 为 6.8 个月,中位 OS 为 15.2 个月,观察到部分患者有明显的肿瘤缩小,但没有达到研究预设的 30%值。另外,加大靶向治疗剂量后,随之而来的是不良反应的增多,最常见的 TRAE 为腹泻(72%~76%)、疲劳(44%~67%)和血小板计数减少(20%~67%)。另一项 II 期临床研究(ECOG-ACRIN 5162) [22]结果显示奥希替尼 160mg 治疗 EGFR ex20ins 晚期 NSCLC 患者的 ORR 为 24%,DCR 为 85%,但该研究排除了  $\alpha$ C 螺旋插入突变的患者,并且纳入的患者大多为多线治疗后。也有个别病例报道提示奥希替尼联合贝伐珠单抗[23]在部分带有 C-helix 后 Loop 区(如 H773\_V774delinsLM)突变的 NSCLC 患者中展现出强大的抗肿瘤作用,但需要更多的研究数据支持。因此,在临床实际应用中,奥希替尼单药通常不作为首选。

JMT101 (Becotatug)是一种重组人源化抗 EGFR 单克隆抗体,其具有与西妥昔单抗相似的抗体依赖性细胞毒性作用(Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和补体依赖的细胞毒作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)效应,但 JMT101 与人 EGFR 的亲合力却是西妥昔单抗的 7 倍。奥希替尼联合 JMT101 的 Ib 期研究[24]表现出两者联合用药的优势,经治 EGFR ex20ins NSCLC 患者 ORR 达 36.4%,mPFS 达 8.2 个月,其中脑转移患者颅内疾病控制率达 87.5%,但其疗效受突变亚型影响较大,螺旋内插

入突变明显优于近环突变和远环变(ORR: 75% vs 36.7% vs 28.6%), 安全性上, 最常见 TRAE 为皮肤病变和腹泻。2024 在欧洲肺癌大会(European Lung Cancer Congress, ELCC)上汇报的 II 期 BECOME 研究[25]结果提示 JMT101 联合奥希替尼治疗晚期 EGFR ex20ins 患者 ORR 达 50.0%, DCR 为 79.5%, 截止披露时间, 生存数据尚未完全成熟。目前, JMT101 联合奥希替尼对比培美曲塞联合顺铂一线治疗携带 EGFR ex20ins 突变晚期 NSCLC 的 III 期研究正在开展中。

除了伏美替尼和奥希替尼外, 对于其他传统 EGFR-TKIs 如吉非替尼、阿法替尼等, 在治疗 EGFR ex20ins 非小细胞肺癌方面效果并不尽如人意[26]。EGFR ex20ins 会导致 EGFR 蛋白的  $\alpha$ -螺旋和磷酸结合环结构发生改变, 使药物结合口袋缩小并形成空间位阻; 其次, 突变后的 EGFR 对腺苷三磷酸(Adenosine Triphosphate, ATP)的高亲和力使其更易与 ATP 结合, 而非与药物结合[27]; 再者, 传统 EGFR-TKIs 是通过竞争 ATP 结合位点发挥作用, 主要是针对常见的 EGFR 经典突变类型, 对于 EGFR ex20ins 这种特殊的突变, 药物与靶点的结合能力较弱, 因此, 这些药物难以与 EGFR ex20ins 有效结合, 降低了药物的抑制作用, 从而产生原发性耐药。尽管有小样本研究结果显示少部分特殊突变类型可能对这些药物表现出较高的亲和力, 但总体效果并不理想。

### 3.2. 舒沃替尼

舒沃替尼是一种高选择性、不可逆的 EGFR ex20ins 突变抑制剂, 是全球首个获批用于 EGFR ex20ins NSCLC 的口服靶向药物, 它能通过 2-氨基嘧啶母环和苯胺基取代实现对 EGFR ex20ins 的高度亲和力和选择性, 与 EGFR 的 ATP 结合位点结合后, 阻止 ATP 与 EGFR 结合, 从而抑制 EGFR 的磷酸化和激活, EGFR 磷酸化被抑制后, 下游的 RAS-RAF-MEK-ERK 和 PI3K-AKT-MTOR 等信号通路无法正常传导, 从而有效杀伤肿瘤细胞[28]。单臂 WU-KONG6 (NCT05712902)研究[29]结果显示, 舒沃替尼在二线或后线治疗既往至少接受过化疗后进展的 EGFR ex20ins NSCLC 患者中, ORR 达 61%, DCR 达 88%, 尽管其在 OS 获益上存在缺陷, 但 WU-KONG6 的阳性结果为后续 III 期研究以及更前线的治疗研究奠定了基础。

在 WU-KONG6 的基础上, WU-KONG1B 研究[30]是一项国际多中心、II 期、剂量随机的关键性试验, 纳入了局部晚期或转移性且既往至少接受过一线系统治疗的 EGFR ex20ins 突变 NSCLC 患者, 所有患者均接受过铂类化疗, 允许既往接受过埃万妥单抗治疗, 研究结果显示, 200 mg 和 300 mg 每日一次剂量的舒沃替尼均能显著提升疗效, 经独立评审委员会(Independent Review Committee, IRC)评估, 在 200 mg-rand、300 mg-rand 和 300 mg-all 三个疗效分析集中, 主要研究终点 ORR 分别为: 45.9%、47.2%和 45.8%, 远超传统二线化疗的 14%~17.6%, 并且两组剂量在不同 EGFR ex20ins 亚型(近环、远环、C-helix)及不同插入位点的患者中均观察到治疗应答。亚组分析显示, 不管是脑转移还是既往接受过埃万妥单抗治疗的患者, 300 mg 剂量相较 200 mg 表现出更强的 ORR, 但不良反应也随之增加, 300 mg 组的  $\geq 3$  级 TRAE 发生率明显高于 200 mg 组, 分别为 58.6%和 40.7%, 包括腹泻、血肌酸磷酸激酶升高和贫血, 不良反应临床可控。这一研究结果为既往接受过含铂化疗、埃万妥单抗或多线治疗后的患者提供了新的治疗思路。

2025 年在世界肺癌大会上最新公布的 WU-KONG29 研究[31], 首次将 300 mg 舒沃替尼与贝伐珠单抗联合用于 EGFR 突变(尤其是 EGFR ex20ins 突变) NSCLC 患者, 希望能协同发挥抗 EGFR 和血管内皮生长因子受体(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR)作用, 结果显示纳入人群中的 14 例 EGFR ex20ins 患者 ORR 为 57.1%, DCR 为 100%, 中位 DOR 未达到, 与单药舒沃替尼相比, 联合贝伐珠单抗似乎能达到更好的控制肿瘤的作用, 但仍需大样本数据进一步明确联合治疗的有效性和安全性。

目前, 舒沃替尼在中国被批准用于 EGFR ex20ins 的晚期 NSCLC 的二线及以上治疗。但大型随机 III 期研究 WU-KONG28 (NCT05668988)正在进行中, 将通过与含铂双药化疗的头对头比较, 进一步探索舒沃替尼在一线治疗 EGFR ex20ins 突变 NSCLC 患者中的疗效及安全性。近日结果显示, 与含铂双药化疗相

比,舒沃替尼在主要研究终点 PFS 具有统计学和临床意义的显著改善,但最新的具体研究结果尚未公布。

### 3.3. 莫博赛替尼

基于 I/II 期单臂 EXCLAIM 研究[32]结果,莫博赛替尼于 2021 年 9 月获 FDA 加速批准用于经含铂化疗进展 EGFR ex20ins 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。在 2023 年 1 月,莫博赛替尼在中国获批,但同年 10 月公布的 III 期 EXCLAIM-2 研究[33]结果未达到主要终点,莫博赛替尼和含铂化疗一线治疗 EGFR ex20ins 突变 NSCLC,两组 mPFS 均为 9.6 个月,差异无统计学意义(HR = 1.04, 95% CI: 0.77~1.39,  $P = 0.803$ ),未能证明莫博赛替尼在一线治疗中优于传统化疗。因此,该药物主动退出全球市场。

### 3.4. 埃万妥单抗

大分子抗体埃万妥单抗作为 EGFR-MET 双特异性抗体,既可以同时阻断 EGFR 和 MET 信号通路,还可以激活 ADCC,形成双重抗肿瘤效应,有效克服因旁路激活导致的耐药问题[34][35]。埃万妥单抗联合培美曲塞 + 卡铂已获批用于一线治疗局部晚期或转移性 EGFR ex20ins 突变 NSCLC。

关键性 III 期 PAPPILLON 研究[36]显示,埃万妥单抗联合化疗组(埃万妥单抗 + 培美曲塞 + 卡铂, ACP 方案) mPFS 达 11.4 个月,显著优于单纯化疗组的 6.7 个月,ACP 方案可降低 60%的疾病进展和死亡风险,两组 ORR 分别为 73%和 47% ( $P < 0.0001$ )。值得注意的是,亚组分析显示,ACP 方案在中国亚组中 mPFS 达 12.3 个月,更是高于整体人群的 mPFS,此外,无论 EGFR ex20ins 突变发生在哪个区域,患者均可从 ACP 方案中获益。在安全性方面,没有患者因无法耐受不良反应退出研究,主要表现为血液毒性如中性粒细胞减少、白细胞减少以及皮疹、甲沟炎等皮肤问题。埃万妥单抗联合化疗在初治晚期 EGFR ex20ins 突变 NSCLC 中表现出强大的抗肿瘤作用,但二线及以上埃万妥单抗单药治疗的 ORR 为 40%,远环插入亚型的 ORR 仅为 25%,而上述提到的 WU-KONG1B 研究结果显示舒沃替尼在二线及以上单药舒沃替尼治疗 ORR 达 60%,高于埃万妥单抗后线治疗的 40%。这两者的差异可能与研究设计及药物本身相关,埃万妥单抗 EGFR ex20ins 突变 NSCLC 患者中是与培美曲塞及卡铂联合使用(ACP 方案),并非单药用于治疗 EGFR ex20ins 突变患者,因此后线埃万妥单抗单药的疗效必定劣于 ACP 联合治疗,其次,埃万妥单抗是 EGFR-MET 双特异性抗体,而舒沃替尼则是针对 EGFR ex20ins 的独特结构,提高对 EGFR ex20ins 的选择性和抑制效力,同时减少对野生型 EGFR 的脱靶效应。但这不能完全证明两者疗效差异,WU-KONG1B 研究中纳入的既往接受过埃万妥单抗的患者仅为 3 例,数据并不充足;另外,两项研究各自在 EGFR ex20ins 突变人群中进行研究,并无头对头研究相较其疗效。

### 3.5. Ziplertinib

尽管舒沃替尼和埃万妥单抗已获批用于 EGFR ex20ins 突变 NSCLC 患者,但是对于埃万妥单抗或舒沃替尼产生原发性或获得性耐药的患者来说,后续治疗是进一步的挑战。Ziplertinib (CLN-081/TAS6417)是一种新型口服、不可逆的高选择性 EGFR-TKI,具有独特的吡咯并嘧啶骨架[37]。在临床前研究中,Ziplertinib 对多种突变型 EGFR 的细胞生长及信号传导表现出较强的抑制作用,包括 19 号外显子缺失、L858R 点突变、T790M 突变以及 ex20ins 突变等类型,相较于野生型 EGFR 细胞,Ziplertinib 对突变型 EGFR 细胞的抑制效果更为显著[38]。

REZILIENT1 研究[39]纳入了既往接受过含铂双药治疗 ± 埃万妥治疗后出现疾病进展的 EGFR ex20ins 突变 NSCLC,接受 Ziplertinib 100 mg 每日两次,主要研究终点是 ORR 和 DOR,结果显示,全组人群 ORR 为 35.2%,mDOR 为 8.8 个月,其中,125 例仅接受含铂化疗的患者中,ORR 为 40%,mDOR 为 8.8 个月,51 例接受过埃万妥单抗治疗患者的 ORR 和 mDOR 分别为 23.5%和 8.5 个月;仅接受过埃万妥治疗的患者,ORR 为 30%,mDoR 为 14.7 个月;既往接受过埃万妥单抗和其他靶向药物治疗的患者,

ORR 为 14.3%，mDoR 为 4.2 个月。中位随访 9.3 个月，ICR 评估 mPFS 为 9.4 个月。TRAE 主要集中在皮肤相关的 EGFR 相关毒性反应，如皮疹、甲沟炎、痤疮样皮炎以及皮肤干燥，其不良反应谱与其他 EGFR TKI 具有一定相似性。基于 REZILIENT1 研究结果，Zipalertinib 可能是 EGFR ex20ins 突变型 NSCLC 患者在含铂化疗以及埃万妥单抗、舒沃替尼以及呋美替尼等多线治疗后疾病进展的潜在选择，但需要更多的大型研究数据支持。目前，III 期 REZILIENT3 试验(NCT: 05973773) [40]探索 Zipalertinib 联合标准含铂化疗在局部晚期或转移性 EGFR ex20ins 突变型 NSCLC 患者中的一线疗效与安全性正在中进行。

### 3.6. 其他药物

当前对 EGFR ex20ins 突变 NSCLC 患者治疗进行探索的新型药物还包括波奇替尼[41]、BEBT-109 [42]、PLB-1004 [43]、YK-029A [44]等，EGFR ex20ins 突变 NSCLC 相关靶向治疗的临床研究在表 1 中进行总结，部分药物已展现出一定的潜力，期待未来有更多的数据公布，为 EGFR ex20ins 突变 NSCLC 患者带来更多的治疗选择，更好地改善患者的生存预后。

**Table 1.** Clinical trials of targeted drugs for EGFR ex20ins mutated NSCLC

**表 1.** EGFR ex20ins 突变 NSCLC 靶向治疗的临床研究

研究名称	分期	治疗方案	治疗线数	主要研究终点	研究结果
FAVOUR	Ib	伏美替尼	一线	ORR	ORR 为 78.6%，DOR 为 15.2 个月
FURMO-003	II	伏美替尼	二线及以上	ORR	ORR 为 51.4%，mPFS 为 8.3 个月，mOS 为 21.2 个月
FURMO-004	III	伏美替尼	一线	进行中	
POSITION20		奥希替尼	一线	ORR	ORR 为 28%，mPFS 为 15.2 个月，mOS 为 6.8 个月
ECOG-ACRIN 5162	II	奥希替尼	二线及以上	ORR	ORR 为 24.0%，DCR 为 85%
	Ib	奥希替尼 + JMT101	二线及以上	ORR	ORR 为 36.4%，mPFS 为 8.2 个月
BECOME	II	奥希替尼 + JMT101	二线及以上	ORR	ORR 为 50%，DCR 为 79.5%
WU-KONG6	I	舒沃替尼	二线及以上	ORR	ORR 为 61%，DCR 为 88%
WU-KONG1B	II	舒沃替尼	二线及以上	ORR	200 mg-rand ORR 为 45.9%； 300 mg-rand ORR 为 47.2%； 300 mg-all ORR 为 45.8%
WU-KONG29		舒沃替尼 + 贝伐珠单抗	二线及以上	ORR	ORR 为 57.1%，DCR 为 100%
WU-KONG28	III	舒沃替尼	待公布	待公布	
EXCLAIM-2	III	莫博赛替尼	一线	mPFS	莫博赛替尼组 mPFS 为 9.6 个月， 化疗组 mPFS 为 9.6 个月
PAPILLON	III	埃万妥单抗 + 培美曲塞 + 卡铂(ACP)	一线	PFS	ACP 组 mPFS 为 11.4 个月，化疗组 mPFS 为 6.7 个月；ACP 组 ORR 为 73%，化疗组 ORR 为 47%
REZILIENT1	II	Zipalertinib	二线及以上	ORR, DOR	ORR 为 35.2%，mDOR 为 8.8 个月
	I	BEBT-109	二线及以上	ORR	120 mg qd 组 ORR 为 25%；180 mg qd 组 ORR 为 57.1%；120 mg bid 组 ORR 为 42.9%；
KANNON	II	PLB-1004	二线及以上	ORR	ORR 为 42.7%，mDOR 为 8.7 个月， mPFS 为 6.2 个月
	I	YK-029A	一线	ORR	ORR 为 73.1%，mPFS 为 9.3 个月，DCR 为 92.3%

## 4. 总结与展望

EGFR ex20ins 是 EGFR 通路第三常见的复杂突变类型, 尽管传统 TKI 药物可以阻断经典突变, 对 EGFR ex20ins 突变却是疗效甚微, 尤其是一代及二代 EGFR-TKIs, 但令人鼓舞的是, 高剂量三代 EGFR-TKI 伏美替尼对含铂化疗后进展的 EGFR ex20ins 突变 NSCLC 患者中表现出较强的抗肿瘤作用, 奥希替尼和 JMT-101 联合用药的 III 期数据值得期待。另外, 针对 EGFR-MET 的双特异性抗体埃万妥单抗的获批打破了含铂化疗方案的局限性, 埃万妥单抗与化疗联合显著延长患者 mPFS。舒沃替尼、Ziplertinib 等各类新型靶向的出现又为 EGFR ex20ins 突变患者带来新的治疗方案。

EGFR ex20ins 变异性强, 耐药机制尚未完全摸清, 主要分为 EGFR 依赖性和 EGFR 非依赖性两类。EGFR 依赖性耐药顾名思义, 其耐药机制与 EGFR 有关, 包括 EGFR 扩增、T790M 突变、C797S 突变、EGFR 结构域改变。EGFR 非依赖性则是发生了其他基因位点的突变, 如 MET 扩增、TP53 突变、染色体异常、其他信号旁路激活等等[45]。因此, 对于 EGFR ex20ins 治疗后耐药的患者, 再次取得组织病理进行二次基因检测显得尤为重要, 例如存在 MET 基因扩增的出现, 大分子双抗埃万妥单抗可能是治疗的优选, 而对于仍有 EGFR 依赖性突变患者, 提高 EGFR-TKI 药物剂量也许能够表现出更为强大的抗肿瘤作用, 另外, 对于从未使用过化疗的患者, 含铂双药化疗可能使后线患者获益。目前, 临床对于现有药物的使用仍完全规范, 未来需进一步探索联合治疗模式以及深入研究其耐药机制, 期待更多的研究数据进一步优化临床治疗策略, 为更多患者带来生存获益。

## 基金项目

浙江省中医药科技计划项目(2024ZF136)。

## 参考文献

- [1] Kim, J., Park, S., Ku, B.M. and Ahn, M. (2025) Updates on the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor-mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer*, **131**, e35778. <https://doi.org/10.1002/cncr.35778>
- [2] Meador, C.B., Sequist, L.V. and Piotrowska, Z. (2021) Targeting EGFR Exon 20 Insertions in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Advances and Clinical Updates. *Cancer Discovery*, **11**, 2145-2157. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-0226>
- [3] Oxnard, G.R., Lo, P.C., Nishino, M., Dahlberg, S.E., Lindeman, N.I., Butaney, M., et al. (2013) Natural History and Molecular Characteristics of Lung Cancers Harboring EGFR Exon 20 Insertions. *Journal of Thoracic Oncology*, **8**, 179-184. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3182779d18>
- [4] Wang, F., Li, C., Wu, Q. and Lu, H. (2020) EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Translational Cancer Research*, **9**, 2982-2991. <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.03.10>
- [5] Bai, Q., Wang, J. and Zhou, X. (2023) EGFR Exon20 Insertion Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Implications and Recent Advances in Targeted Therapies. *Cancer Treatment Reviews*, **120**, Article 102605. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102605>
- [6] Byeon, S., Kim, Y., Lim, S.W., Cho, J.H., Park, S., Lee, J., et al. (2019) Clinical Outcomes of EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Korea. *Cancer Research and Treatment*, **51**, 623-631. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.151>
- [7] Kim, T.M., Girard, N., Low, G.K.M., Zhuo, J., Yu, D.Y., Yang, Y., et al. (2023) Amivantamab Compared with Real-World Therapies in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer EGFR Exon 20 Insertion Mutations after Platinum-Based Chemotherapy. *Acta Oncologica*, **62**, 1689-1697. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2023.2254479>
- [8] Arcila, M.E., Nafa, K., Chaft, J.E., Rekhtman, N., Lau, C., Reva, B.A., et al. (2013) EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Lung Adenocarcinomas: Prevalence, Molecular Heterogeneity, and Clinicopathologic Characteristics. *Molecular Cancer Therapeutics*, **12**, 220-229. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-12-0620>
- [9] Geng, D., Guo, Q., Huang, S., Zhang, H., Guo, S. and Li, X. (2022) Clinical and Molecular Characteristics of Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical and Translational Oncology*, **24**, 379-387. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02701-x>
- [10] 金炫宏, 周斐. 《EGFR 20 外显子插入突变非小细胞肺癌中国专家共识(2024 版)》要点解读[J]. 肿瘤防治研究,

- 2025, 52(6): 520-526.
- [11] 盛舒, 翟今朝, 卯云焯, 等. *EGFR* 20 外显子插入突变非小细胞肺癌的分子亚型和预后比较研究[J]. 解放军医学院学报, 2025, 46(6): 531-538.
- [12] Yasuda, H., Park, E., Yun, C.H., *et al.* (2013) Structural, Biochemical, and Clinical Characterization of Epidermal Growth factor Receptor (*EGFR*) Exon 20 Insertion Mutations in Lung Cancer. *Science Translational Medicine*, **5**, 216ra177.
- [13] Eck, M.J. and Yun, C. (2010) Structural and Mechanistic Underpinnings of the Differential Drug Sensitivity of *EGFR* Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, **1804**, 559-566. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2009.12.010>
- [14] Wee, P. and Wang, Z. (2017) Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers*, **9**, Article 52. <https://doi.org/10.3390/cancers9050052>
- [15] Beau-Faller, M., Prim, N., Ruppert, A.-M., Nanni-Metellus, I., Lacave, R., Lacroix, L., *et al.* (2014) Rare *EGFR* Exon 18 and Exon 20 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer on 10 117 Patients: A Multicentre Observational Study by the French ERMETIC-IFCT Network. *Annals of Oncology*, **25**, 126-131. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt418>
- [16] Mosele, F., Remon, J., Mateo, J., Westphalen, C.B., Barlesi, F., Lolkema, M.P., *et al.* (2020) Recommendations for the Use of Next-Generation Sequencing (NGS) for Patients with Metastatic Cancers: A Report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*, **31**, 1491-1505. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
- [17] Yang, G., Li, J., Xu, H., Yang, Y., Yang, L., Xu, F., *et al.* (2020) *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations in Chinese Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Molecular Heterogeneity and Treatment Outcome from Nationwide Real-World Study. *Lung Cancer*, **145**, 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.03.014>
- [18] Han, B., Zhou, C., Zheng, W., *et al.* (2023) FAVOUR: A Phase 1b Study of Furmonertinib, an Oral, Selective *EGFR* Inhibitor, in Patients with Advanced NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertions. *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, Article 549.
- [19] Liu, Y., Cheng, Y., Yu, Y., *et al.* (2025) Phase II study of Firmonertinib in Patients with Previously Treated Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (mNSCLC) with *EGFR* Exon 20 Insertion (Ex20ins) Mutations. 2025 *ESMO*.
- [20] Spira, A., Cho, B.C., Felip, E., Garon, E.B., Goto, K., Johnson, M., *et al.* (2025) FURVENT: Phase 3 Trial of Firmonertinib vs Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations (Furmo-004). *Lung Cancer*, **199**, Article 108066. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.108066>
- [21] Zwierenga, F., van Veggel, B., Hendriks, L.E.L., Hiltermann, T.J.N., Hiddinga, B.I., Hijmering Kappelle, L.B.M., *et al.* (2022) High Dose Osimertinib in Patients with Advanced Stage *EGFR* Exon 20 Mutation-Positive NSCLC: Results from the Phase 2 Multicenter POSITION20 Trial. *Lung Cancer*, **170**, 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.06.012>
- [22] Piotrowska, Z., Wang, Y., Sequist, L.V. and Ramalingam, S.S. (2020) ECOG-ACRIN 5162: A Phase II Study of Osimertinib 160 Mg in NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertions. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 9513-9513. [https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.9513](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9513)
- [23] Yang, M., Tong, X., Xu, X., Zheng, E., Ni, J., Li, J., *et al.* (2018) Case Report: Osimertinib Achieved Remarkable and Sustained Disease Control in an Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring *EGFR* H773L/V774M Mutation Complex. *Lung Cancer*, **121**, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.04.006>
- [24] Zhao, S., Zhuang, W., Han, B., Song, Z., Guo, W., Luo, F., *et al.* (2023) Phase 1b Trial of Anti-*EGFR* Antibody JMT101 and Osimertinib in *EGFR* Exon 20 Insertion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nature Communications*, **14**, Article No. 3468. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39139-4>
- [25] Zhang, L., Fang, W., Zhao, S., Yu, Y., Tang, X., Dong, X., *et al.* (2024) 137MO Phase II Study of Becotarug (JMT101) Combined with Osimertinib in Patients (Pts) with Locally Advanced or Metastatic NSCLC Harboring *EGFR* Exon 20 Insertion (Ex20ins) Mutations (BECOME Study). *ESMO Open*, **9**, Article 102724. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102724>
- [26] Kwon, C.S., Lin, H.M., Crossland, V., Churchill, E.N., Curran, E., Forsythe, A., *et al.* (2022) Non-Small Cell Lung Cancer with *EGFR* Exon 20 Insertion Mutation: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Patient Outcomes. *Current Medical Research and Opinion*, **38**, 1341-1350. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2083326>
- [27] Lowder, M.A., Doerner, A.E. and Schepartz, A. (2015) Structural Differences between Wild-Type and Double Mutant *EGFR* Modulated by Third-Generation Kinase Inhibitors. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 6456-6459. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b02326>
- [28] Wang, M., Yang, J.C., Mitchell, P.L., Fang, J., Camidge, D.R., Nian, W., *et al.* (2022) Sunvozertinib, a Selective *EGFR* Inhibitor for Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations. *Cancer Discovery*, **12**, 1676-1689. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1615>
- [29] Wang, M., Fan, Y., Sun, M., Wang, Y., Zhao, Y., Jin, B., *et al.* (2024) Sunvozertinib for Patients in China with Platinum-Pretreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer and *EGFR* Exon 20 Insertion Mutation (WU-KONG6): Single-Arm, Open-Label, Multicentre, Phase 2 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **12**, 217-224.

- [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00379-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00379-x)
- [30] Yang, J.C., Wang, M., Doucet, L., *et al.* (2025) Phase II Dose-Randomized Study of Sunvozertinib in Platinum-Pre-treated Non-Small Cell Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Mutations (WU-KONG1B). *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 3198-3208.
- [31] Yu, Y., Zhang, Y., Chu, L., Yu, X., Lv, D., Song, Q., *et al.* (2025) P2.10.13 Sunvozertinib Combined with Bevacizumab in Previously Treated Advanced NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, S377. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.09.707>
- [32] Zhou, C., Ramalingam, S.S., Kim, T.M., Kim, S., Yang, J.C., Riely, G.J., *et al.* (2021) Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pre-treated Patients with *EGFR* Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-Label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **7**, e214761. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4761>
- [33] Jänne, P.A., Wang, B., Cho, B.C., Zhao, J., Li, J., Hochmair, M., *et al.* (2025) First-Line Mobocertinib versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients with *EGFR* Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase III EXCLAIM-2 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 1553-1563. <https://doi.org/10.1200/jco-24-01269>
- [34] Park, K., Haura, E.B., Leigh, N.B., *et al.* (2021) Amivantamab in *EGFR* Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results from the CHRYSALIS Phase I Study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 3391-3402.
- [35] Neijssen, J., Cardoso, R.M.F., Chevalier, K.M., Wiegman, L., Valerius, T., Anderson, G.M., *et al.* (2021) Discovery of Amivantamab (JNJ-61186372), a Bispecific Antibody Targeting *EGFR* and Met. *Journal of Biological Chemistry*, **296**, Article 100641. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100641>
- [36] Zhou, C., Tang, K., Cho, B.C., Liu, B., Paz-Ares, L., Cheng, S., *et al.* (2023) Amivantamab Plus Chemotherapy in NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertions. *New England Journal of Medicine*, **389**, 2039-2051. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2306441>
- [37] Udagawa, H., Hasako, S., Ohashi, A., Fujioka, R., Hakozaki, Y., Shibuya, M., *et al.* (2019) TAS6417/CLN-081 Is a Pan-Mutation-Selective *EGFR* Tyrosine Kinase Inhibitor with a Broad Spectrum of Preclinical Activity against Clinically Relevant *EGFR* Mutations. *Molecular Cancer Research*, **17**, 2233-2243. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-19-0419>
- [38] Hasako, S., Terasaka, M., Abe, N., Uno, T., Ohsawa, H., Hashimoto, A., *et al.* (2018) TAS6417, a Novel *EGFR* Inhibitor Targeting Exon 20 Insertion Mutations. *Molecular Cancer Therapeutics*, **17**, 1648-1658. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-17-1206>
- [39] Piotrowska, Z., Passaro, A., Nguyen, D., *et al.* (2025) Ziplertinib in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 In-Sertion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-Based Chemotherapy with or Without Amivantamab. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 2387-2397.
- [40] Heymach, J.V., Yu, H.A., Besse, B., Cheng, Y., Tan, D.S., Wei, L., *et al.* (2025) REZILIENT3: Randomized Phase III Study of First-Line Ziplertinib Plus Chemotherapy in Patients with *EGFR* Exon 20 Insertion-Mutated NSCLC. *Future Oncology*, **21**, 549-556. <https://doi.org/10.1080/14796694.2025.2457294>
- [41] Elamin, Y.Y., Robichaux, J.P., Carter, B.W., Altan, M., Tran, H., Gibbons, D.L., *et al.* (2022) Poziotinib for *EGFR* Exon 20-Mutant NSCLC: Clinical Efficacy, Resistance Mechanisms, and Impact of Insertion Location on Drug Sensitivity. *Cancer Cell*, **40**, 754-767.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.06.006>
- [42] Zeng, L., Song, L., Liu, L., Wu, F., Xu, Q., Yan, H., *et al.* (2024) First-in-Human Phase I Study of BEBT-109 in Previously Treated *EGFR* Exon 20 Insertion-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Med*, **5**, 445-458.e3. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.02.011>
- [43] Liu, D., Li, Q., Yan, S., Zhang, X., Li, W., Wang, F., *et al.* (2025) Pharmacokinetics, Mass Balance, and Metabolism of [14C]PLB1004, a Selective and Irreversible *EGFR*-TKI in Humans. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **95**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1007/s00280-024-04744-7>
- [44] Duan, J., Wu, L., Yang, K., Zhao, J., Zhao, Y., Dai, X., *et al.* (2024) Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of YK-029A in Treatment-Naive Patients with Advanced NSCLC Harboring *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations: A Phase 1 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, 314-324. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.1449>
- [45] Park, S., Park, S., Kim, T.M., Kim, S., Koh, J., Lim, J., *et al.* (2024) Resistance Mechanisms of *EGFR* Tyrosine Kinase Inhibitors, in *EGFR* Exon 20 Insertion-Mutant Lung Cancer. *European Journal of Cancer*, **208**, Article 114206. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114206>